



УДК 616.71-002-021.6-073-085.451.16:[582.998.1:582.711.71]

## ИССЛЕДОВАНИЕ АКТИВНОСТИ ЭКСТРАКТОВ *SAUSSUREA CONTROVERSA* И *FILIPENDULA ULMARIA* ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ ОСТЕОМИЕЛИТЕ С ПОМОЩЬЮ ТРЕХФАЗНОЙ СЦИНТИГРАФИИ

Авдеева Е.Ю.<sup>1</sup>, Зоркальцев М.А.<sup>1</sup>, Завадовская В.Д.<sup>1</sup>, Слизовский Г.В.<sup>1</sup>, Краснов Е.А.<sup>1</sup>, Пехенько В.Г.<sup>2</sup>, Степанов М.Ю.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Сибирский государственный медицинский университет, г. Томск

<sup>2</sup> Институт физики прочности и материаловедения СО РАН, г. Томск

### РЕЗЮМЕ

Проведено исследование активности экстрактов *Saussurea controversa* DC и *Filipendula ulmaria* (L.) Maxim при экспериментальном остеомиелите методом трехфазной сцинтиграфии. Применение водно-этанольных экстрактов из надземной части растений способствует снижению фиксации радиофармацевтического препарата в мягкотканую и костную фазы исследования в зоне поражения, что характеризует их положительное влияние на течение заболевания. Указанные растения являются перспективными объектами исследования для создания лекарственных средств комплексной терапии остеомиелита.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** экспериментальный остеомиелит, трехфазная сцинтиграфия, *Saussurea controversa* DC, *Filipendula ulmaria* (L.) Maxim.

### Введение

Рост травматизма, широкое использование эндопротезирования, металлоостеосинтеза в лечении переломов ведут к увеличению числа больных с хроническим остеомиелитом [1, 2]. Лечение данной патологии представляет собой сложную задачу и, несмотря на достигнутые успехи, частота рецидивов достигает 40% [3, 4]. Известно, что развитие остеомиелита сопровождается метаболическими нарушениями в органической основе костной ткани, а также сосудистыми и иммунными нарушениями [5, 6].

Современное лечение остеомиелита ведется по трем направлениям: воздействие на макроорганизм (консервативная терапия), возбудитель заболевания (антибиотикотерапия) и на местный очаг (хирургическое удаление инфицированной ткани). Для предоперационной подготовки и дальнейшей консервативной терапии рекомендуется дополнять комплекс лечебных мероприятий иммунокоррекцией, коррекцией активации процессов свободнорадикального окисления и антиоксидантной системы, реологических свойств крови, применением мембраностабилизаторов [6].

Таким образом, актуальность проводимого исследования определяется необходимостью разработки и внедрения в лечебную практику комплексных препаратов для консервативной терапии остеомиелита.

Учитывая длительность лечения данной патологии, для снижения ксенобиотической нагрузки могут быть использованы лекарственные средства на основе природных биологически активных веществ (БАВ). Значительный интерес представляют лабазник вязолистный и соссюрея спорная, находящие широкое применение в народной медицине. Лабазник вязолистный (*Filipendula ulmaria* (L.) Maxim) содержит комплекс веществ, представленный преимущественно фенолокислотами и флавонолгликозидами [7], которые проявляют антиоксидантную [8], иммуномодулирующую активность [9], улучшают гемодинамику и реологические свойства крови [10]. Соссюрея спорная (*Saussurea controversa* DC) содержит ряд БАВ, которые могут быть молекулярными носителями иммуномодулирующей и противовоспалительной активности [11, 12].

В диагностике воспаления широко используется ядерная медицина. Трехфазная сцинтиграфия, позволяющая оценить состояние магистрального кро-

✉ Авдеева Елена Юрьевна, e-mail: elenaavdeev@yandex.ru

вотока, мягких тканей и костей, является наиболее распространенным и доступным радионуклидным методом индикации остеомиелита [5].

Цель работы – исследовать активность экстрактов сосюреи спорной и лабазника вязолистного при экспериментальном остеомиелите с использованием в качестве диагностического метода трехфазной сцинтиграфии.

## Материал и методы

Экстракты растений получали путем обработки измельченной надземной части 70%-м (лабазник вязолистный), 40%-м водным этанолом и водой (сосюрея спорная) трижды в соотношении 1 : 10 при температуре 80 °С на водяной бане с обратным холодильником в течение 30 мин. Извлечения объединяли, фильтровали и концентрировали досуха под вакуумом при температуре не выше 50 °С. Выход сухих экстрактов составил соответственно 32, 30 и 37%.

Экспериментальных животных (крыс массой тела 280–300 г) распределяли по пяти группам: 1-я – интактные крысы; 2-я – животные с экспериментальным остеомиелитом, не получавшие лечение; 3-я – с экспериментальным остеомиелитом, леченные водным экстрактом сосюреи спорной; 4-я – с экспериментальным остеомиелитом, леченные 40%-м водно-этанольным экстрактом сосюреи спорной; 5-я группа – животные с экспериментальным остеомиелитом, леченные экстрактом лабазника вязолистного.

Крыс 2–5-й групп предварительно сенсибилизировали путем внутрибрюшинного введения стандартной культуры слабовирулентного золотистого стафилококка. Сенсибилизацию проводили трехкратно с постепенным увеличением дозы через каждые 3 дня. Микробную взвесь готовили по стандарту мутности ГНИИСК им. Л.А. Тарасевича (г. Москва). Затем в стерильных условиях под наркозом (Золетил, 10 мг/кг массы тела внутримышечно) в дистальный метафиз правой бедренной кости вводили дозу активного стафилококка. Для этого выполняли разрез мягких тканей, толстой иглой формировали отверстие в костно-мозговой канал и с помощью шприца вводили инфицирующий материал. Затем мягкие ткани ушивали кетгутом и рану обрабатывали раствором бриллиантового зеленого.

Через 7 дней после операции ежедневно в течение 3 нед осуществляли введение в желудок крыс экстрактов в виде водной суспензии в дозе 100 мг/кг массы тела.

Трехфазную сцинтиграфию с  $^{99m}\text{Tc}$ -технефор (ООО «Диамед», Россия, 18,5 МБк) выполняли на 7-е и 28-е сут эксперимента на однофотонном эмиссионном компьютерном томографе Philips BrightView (США). Исследование включало в себя радионуклид-

ную ангиографию, мягкотканую (blood-pool) и костную фазы (остеосцинтиграфию).

Статистическую обработку результатов проводили с использованием пакета программ статистического анализа Statistica 6.0. Для оценки значимости отличий между выборками использовали непараметрический критерий Манна–Уитни с вычислением среднего арифметического значения  $M$  и его стандартной ошибки  $m$ . Различия двух сравниваемых величин считали статистически значимыми при  $p \leq 0,05$ .

## Результаты и обсуждение

На 7-е сут исследования в группе здоровых крыс определялись одновременное поступление индикатора в магистральные сосуды задних конечностей, отсутствие участков гиперфиксации препарата в мягкотканую и костные фазы исследования. Во 2–5-й группах регистрировалось ускоренное и повышенное поступление препарата в артерии на стороне поражения, а также определялись участки гиперфиксации индикатора в мягкотканую и костную фазы исследования, что расценивалось нами как проявление остеомиелита (рис. 1).

Рис. 1. Результаты сцинтиграфического исследования крысы на 7-е сут после моделирования экспериментального остеомиелита.

Повышенная концентрация радиофармацевтического препарата в мягкотканую (а) и костную (б) фазы исследования в зоне поражения правой бедренной кости

На 28-е сут у крыс 2-й группы повышенное поступление препарата на стороне пораженной конечности сохранялось во все фазы сцинтиграфического исследования. В то же время у крыс 4-й и 5-й групп происходило уменьшение фиксации препарата в мягкотканую фазу на 51 и 56% соответственно, что свидетельствовало о положительной динамике воспалительного процесса в окружающих тканях правой бедренной кости животных (рис. 2). Следует отметить, что данный эффект был характерен только для экстрактов сосюреи спорной и лабазника вязолистного, полученных с помощью водного этанола, и, вероятно, реализован за счет содержащихся в них комплексов БАВ. Положительное действие указанных экстрактов на патологический процесс в мягких тканях зоны поражения, по-видимому, реализуется за счет их противовоспалительной активности. Этот вывод экспериментально подтвержден наличием выраженного противовоспалительного действия лабазника вязолистного [13]. Сосюрея спорная популярна в народной медицине как противовоспалительное средство и содержит высокую концентрацию полисахаридов и пектиновых веществ [12], которые, вероятно, обуславливают указанный вид активности.

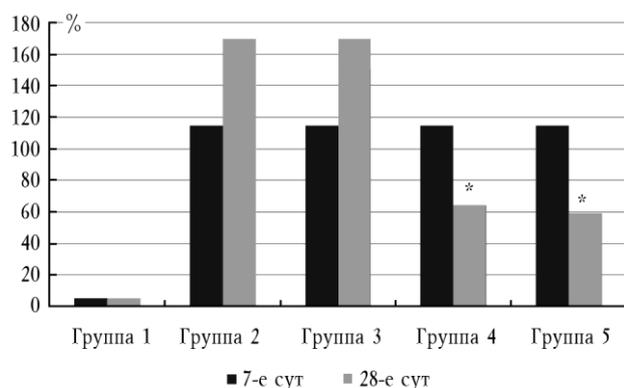


Рис. 2. Содержание  $^{99m}\text{Tc}$ -технефор в мягкотканую фазу сцинтиграфического исследования пораженной конечности крыс с экспериментальным остеомиелитом. Здесь и на рис. 3: \* –  $p \leq 0,05$  в сравнении с группой 2

В костную фазу исследования у крыс 3–5-й групп происходило снижение концентрации препарата, поступающего в правую конечность, на 15, 76 и 100% соответственно в сравнении со значениями этого показателя во 2-й группе.

Основу сцинтиграфической диагностики остеомиелита составляет избирательное депонирование остеотропных препаратов на кристаллах гидроксипатита, куда они доставляются адекватно внутрикост-

ному кровотоку. Известно также, что острое внутрикостное воспаление всегда сопровождается вовлечением в процесс и мягких тканей.

Полученный результат в виде уменьшения степени аккумуляции радиофармацевтического препарата в 4-й и 5-й группах животных (рис. 3) указывает на снижение костного метаболизма и гиперемии мягких тканей, что отражает положительную динамику течения остеомиелита при применении растительных экстрактов.

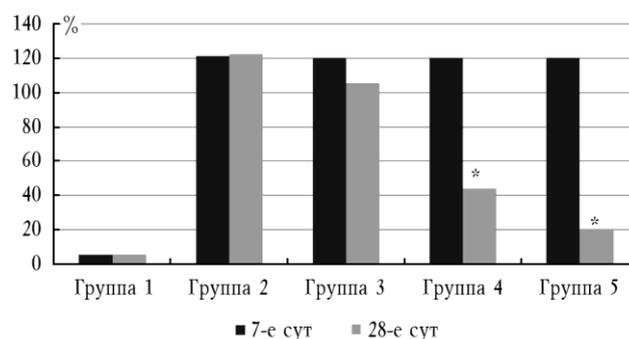


Рис. 3. Содержание  $^{99m}\text{Tc}$ -технефор в костную фазу сцинтиграфического исследования пораженной конечности крыс с экспериментальным остеомиелитом

Статистически значимое уменьшение патологического процесса в пораженной кости в группах крыс, получавших водно-этанольные экстракты сосюреи спорной и лабазника вязолистного, может быть реализовано, прежде всего, за счет иммуномодулирующего действия в данных условиях [9, 12]. Активность лабазника вязолистного при рассматриваемой патологии, кроме того, возможна за счет его гемореологического и антиоксидантного действия, а активность сосюреи спорной – по причине высокого содержания в ней ионов кальция [11], которые в комплексе с биологически активными веществами экстрагируются преимущественно 40%-м водным этанолом.

## Выводы

1. В результате развития экспериментального остеомиелита у крыс происходит ускоренное и повышенное поступление радиофармацевтического препарата в артерии на стороне поражения, а также определяются участки гиперфиксации индикатора в мягкотканую и костную фазы сцинтиграфического исследования.

2. Применение 40%-го водно-этанольного экстракта сосюреи спорной способствует снижению фиксации радиофармацевтического препарата на 51% в мягкотканую и 76% в костную фазы исследования в зоне поражения при экспериментальном остеомиелите. Применение 70%-го водно-этанольного экстракта ла-

базника вязолистного способствует снижению указанных показателей на 56 и 100% соответственно.

3. Экстракты сосюреи спорной (*S. controversa* DC) и лабазника вязолистного (*F. ulmaria* (L.) Maxim), полученные с помощью водного этанола, оказывают существенное положительное влияние на течение экспериментального остеомиелита и являются перспективными объектами исследования для создания лекарственных средств комплексной терапии указанной патологии.

#### Литература

1. Беслеков В.С., Федосеев М.М., Анипченко А.Н. Восстановление дефектов длинных костей конечностей после огнестрельных остеомиелитов // Воен.-мед. журн. 2005. № 6. С. 19–21.
2. Кудайкулов М.К. Послеоперационный остеомиелит бедра // Травматология и ортопедия в России. 2006. № 2. С. 173.
3. Махсон Н.Е. Посттравматический остеомиелит // Врач. 2001. № 6. С. 8–10.
4. Столяров Е.А., Батаков Е.А., Ишутов И.В., Ладонин С.В. Хронический остеомиелит современное состояние проблемы // Самар. мед. журн. 2004. № 5–6. С. 28–30.
5. Абаев Ю.К., Проценко Е.Ю., Аринчин В.Н. Клиническая оценка периферического кровообращения у новорожденных при остеомиелите и артритах // Детская хирургия. 2004. № 1. С. 10–13.
6. Батаков Е.А., Алексеев Д.Г., Батаков В.Е. Современные аспекты диагностики и лечения хронического остеомиелита. Самара: Медицина, 2008. 117 с.
7. Краснов Е.А., Ралдугин В.А., Шилова И.В., Авдеева Е.Ю.

Фенольные соединения *Filipendula ulmaria* L. (Maxim) // Химия природ. соедин. 2006. № 2. С. 122–124.

8. Краснов Е.А., Ралдугин В.А., Авдеева Е.Ю. Выделение и антиоксидантная активность филимарина – нового флавонольного гликозида из *Filipendula ulmaria* // Хим.-фарм. журн. 2009. Т. 43, № 11. С. 24–25.
9. Чуринов А.А., Массная Н.В., Шерстобоев Е.Ю., Шилова И.В. Влияние экстракта *Filipendula ulmaria* на иммунную систему мышей СВА/СaЛас и С57BL/6 // Эксперим. и клинич. фармакология. 2008. Т. 71, № 5. С. 32–36.
10. Кудряшов Б.А., Ляпина Л.А., Кондашевская В.М., Ковальчук Г.А. Антикоагулянт из таволги вязолистной, его антитромботический и тромболитический эффекты // Вестн. Москов. ун-та. 1994. № 3. С. 15–17.
11. Авдеева Е.Ю., Краснов Е.А. Исследование элементного состава сосюреи спорной // Актуальные проблемы современной науки: материалы тр. участников 11-й международ. телеконф. 2013. Т. 2, № 2. С. 102–103.
12. Краснов Е.А., Авдеева Е.Ю., Горина Я.В., Шерстобоев Е.Ю. The composition of biological active substances and pharmacological activity of perspective species flora of Siberia // 4<sup>th</sup> Annual Russian-Korean Conference “Current Issues of Natural Products Chemistry and Biotechnology”. Novosibirsk, 2012. P. 37.
13. Горбачева А.В., Аксиненко С.Г., Пашицкий В.Г. Лабазник вязолистный в фитотерапии воспалительных процессов. Томск: Изд-во Томского гос. пед. ун-та, 2005. 305 с.

Поступила в редакцию 23.03.2015 г.

Утверждена к печати 27.05.2015 г.

**Авдеева Елена Юрьевна** (✉) – канд. фарм. наук, ст. преподаватель кафедры фармацевтической химии СибГМУ (г. Томск).

**Зоркальцев Максим Александрович** – канд. мед. наук, доцент кафедры лучевой диагностики и лучевой терапии СибГМУ (г. Томск).

**Завадовская Вера Дмитриевна** – д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой лучевой диагностики и лучевой терапии СибГМУ (г. Томск).

**Слизовский Григорий Владимирович** – канд. мед. наук, зав. кафедрой детских хирургических болезней СибГМУ (г. Томск).

**Краснов Ефим Авраамович** – д-р фарм. наук, профессор кафедры фармацевтической химии СибГМУ (г. Томск).

**Пехенько Владимир Григорьевич** – канд. мед. наук, вед. науч. сотрудник Института физики прочности и материаловедения СО РАН (г. Томск).

**Степанов Михаил Юрьевич** – интерн кафедры детских хирургических болезней СибГМУ (г. Томск).

✉ Авдеева Елена Юрьевна, e-mail: elenaavdeev@yandex.ru

## STUDY OF THE ACTIVITY EXTRACTS FROM *SAUSSUREA CONTROVERSA* AND *FILIPENDULA ULMARIA* IN EXPERIMENTAL OSTEOMYELITIS WITH THREE-PHASE SCINTIGRAPHY

Avdeeva Ye.Yu.<sup>1</sup>, Zorkaltsev M.A.<sup>1</sup>, Zavadovskaya V.D.<sup>1</sup>, Slizovsky G.V.<sup>1</sup>, Krasnov Ye.A.<sup>1</sup>, Pekhenko V.G.<sup>2</sup>, Stepanov M. Yu.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation

<sup>2</sup> Institute of Strength Physics and Materials Science, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russian Federation

### ABSTRACT

The activity of extracts from *Saussurea controversa* DC and *Filipendula ulmaria* (L.) Maxim studied on experimental osteomyelitis by means of 3-phase scintigraphy. The use of aqueous-ethanolic extracts of the aerial parts of plants helps to reduce the fixation of the radiopharmaceutical in the affected area and what characterizes their positive impact on the disease. These plants are promising objects for study of medicines the treatment of osteomyelitis.

**KEY WORDS:** experimental osteomyelitis, 3-phase scintigraphy, *Saussurea controversa* DC, *Filipendula ulmaria* (L.) Maxim.

*Bulletin of Siberian Medicine*, 2015, vol. 14, no. 3, pp. 5–9

### References

- Beslekoev W.S., Fedoseev M.M., Anipchenko A.N. Vosstanovlenie defektov dlinnykh kostey konechnostey posle ognestrelnykh osteomielitov [The reconstruction of defects of long bones of extremities after gunshot osteomyelitis]. *Voенно-медицинский журнал – Military Medical Journal*, 2005, no. 6, pp. 19–21 (in Russian).
- Kudaikulov M.K. Posleoperatsionnyy osteomielit bedra [Postoperative femoral osteomyelitis]. *Травматология и ортопедия в России – Traumatology and Orthopedics in Russia*, 2006, no. 2, p. 173 (in Russian).
- Makhson N.Ye. Posttravmaticheskiy osteomielit [Post-traumatic osteomyelitis]. *Vrach – The Doctor*, 2001, no. 6, pp. 8–10 (in Russian).
- Stolyarov Ye.A., Batakov Ye.A., Ishutov I.V., Ladonin B.C. Hronicheskiy osteomielit sovremennoe sostoyanie problemy [Current state of the problem chronic osteomyelitis]. *Samarskiy meditsinskiy zhurnal – Samara Medical Journal*, 2004, no. 5–6, pp. 28–30 (in Russian).
- Abaev Yu.K., Protsenko Ye.Yu., Arinchin V.N. Klinicheskaya otsenka perifericheskogo krovoobrascheniya u novorozhdennykh pri osteomielite i artrite [Clinical assessment of the peripheral circulation in neonates with osteomyelitis and arthritis]. *Detskaya hirurgiya – Pediatric Surgery*, 2004, no. 1, pp. 10–13 (in Russian).
- Batakov Ye.A., Alekseev D.G., Batakov V.Ye. *Sovremennyye aspekty diagnostiki i lecheniya hronicheskogo osteomielita* [Modern aspects of diagnosis and treatment of chronic osteomyelitis]. Samara, Medicine Publ., 2008. 117 p.
- Krasnov Ye.A., Raldugin V.A., Shilova I.V., Avdeeva Ye.Yu. Fenolnyye soedineniya *Filipendula ulmaria* L. (Maxim) [Phenolic compounds from *Filipendula ulmaria*]. *Himiya prirodnikh soedineniy – Chemistry of Natural Compounds*, 2006, no. 2, pp. 122–124 (in Russian).
- Krasnov Ye.A., Raldugin V.A., Avdeeva Ye.Yu. Vydelenie i antioksidantnaya aktivnost filimarina – novogo flavonolnogo glikozida iz *Filipendula ulmaria* [Filimarin: a new flavanol glycoside from *Filipendula ulmaria* and its antioxidant activity]. *Himiko-farmatsevticheskiy Zhurnal – Pharmaceutical Chemistry Journal*, 2009, vol. 43, no. 11, pp. 24–25 (in Russian).
- Churin A.A., Masnaya N.V., Sherstoboev Ye.Yu., Shilova I.V. Vliyaniye ekstrakta *Filipendula ulmaria* na immunnuyu sistemu myishey CBA/CaLac i C57BL/6 [Effect of *Filipendula ulmaria* extract on the immune system of CBA CaLac and C57BL6 mice]. *Экспериментальная и клиническая фармакология – Experimental and Clinical Pharmacology*, 2008, vol. 71, no. 5, pp. 32–36 (in Russian).
- Kudryashov B.A., Lyapina L.A., Kondashevskaya V.M., Kovalchuk G.A. Antikoagulyant iz tavolgi vyazolistnoy, ego antitromboticheskiy i tromboliticheskiy efekty [Antithrombotic and thrombolytic effects of Anticoagulant from Meadowsweet]. *Vestnik Moskovskogo universiteta – Moscow University Press*, 1994, no. 3, pp. 15–17 (in Russian).
- Avdeeva Ye.Yu., Krasnov Ye.A. Issledovanie elementnogo sostava sossyurei spornoy [The study of the elemental composition of a *Saussurea controversa*]. *Aktualnyye problemy sovremennoy nauki: materialy trudov uchastnikov 11-oy mezhdunarodnoy telekonferentsii* [Actual problems of modern science: proceedings of papers of participants of the 11<sup>th</sup> international teleconference], 2013, vol. 2, no. 2, pp. 102–103.
- Krasnov Ye.A., Avdeeva Ye.Yu., Gorina Yu.V., Sherstoboev Ye.Yu. The composition of biological active substances and pharmacological activity of perspective species flora of Siberia. *4th Annual Russian-Korean Conference “Current Issues of Natural Products Chemistry and Biotechnology”*. Novosibirsk, 2012. P. 37.

13. Gorbacheva A.V., Aksenenko S.G., Pashynsky V.G.  
*Labaznik vyazolistnyiy v fitoterapii vospalitelnyih protsessov*

[Meadowsweet in herbal medicine inflammatory processes].  
Tomsk, TGPU Publ., 2005. 305 p.

**Avdeeva Yelena Yu.** (✉), Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation.

**Zorkaltsev Maksim A.**, Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation.

**Zavadovskaya Vera D.**, Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation.

**Slizovsky Grigoriy V.**, Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation.

**Krasnov Yefim A.**, Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation.

**Pekhenko Vladimir G.**, Institute of Strength Physics and Materials Science, SB RAS, Tomsk, Russian Federation.

**Stepanov Mikhail Yu.**, Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation.

✉ **Avdeeva Yelena Yu.**, e-mail: elenaavdeev@yandex.ru